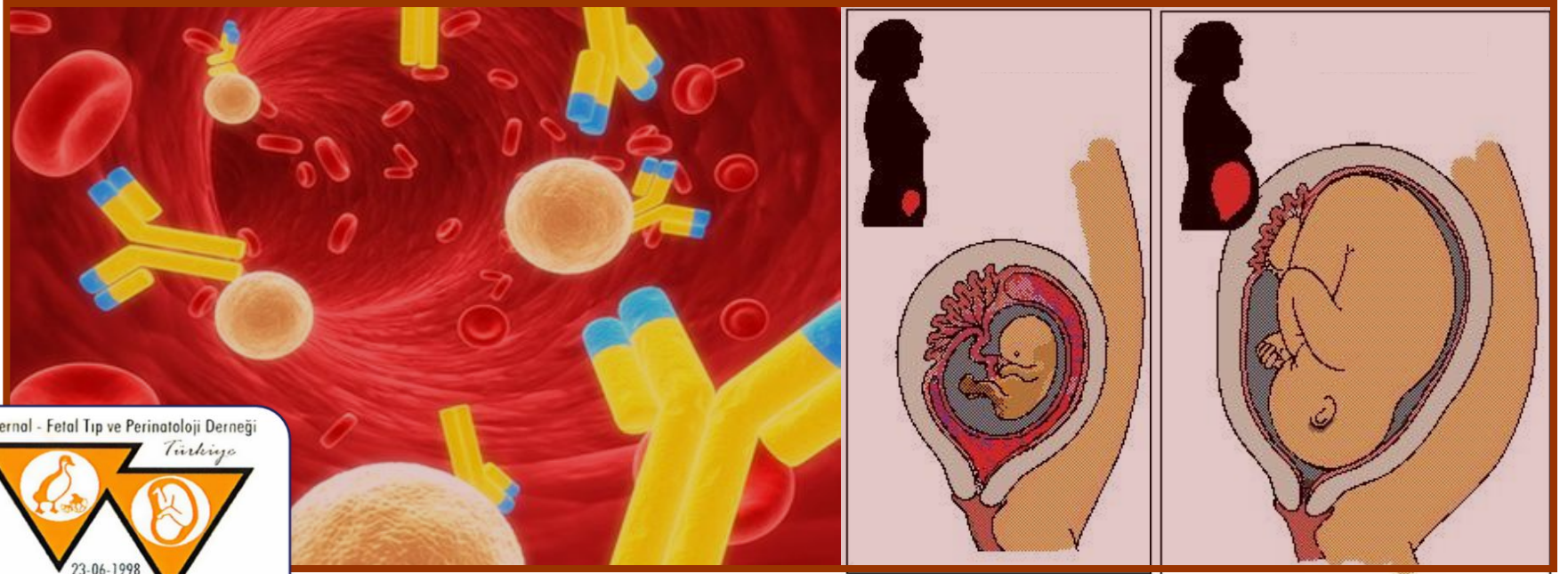


# GEBELİK ve OTOİMMÜN HASTALIKLAR



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

Türkiye

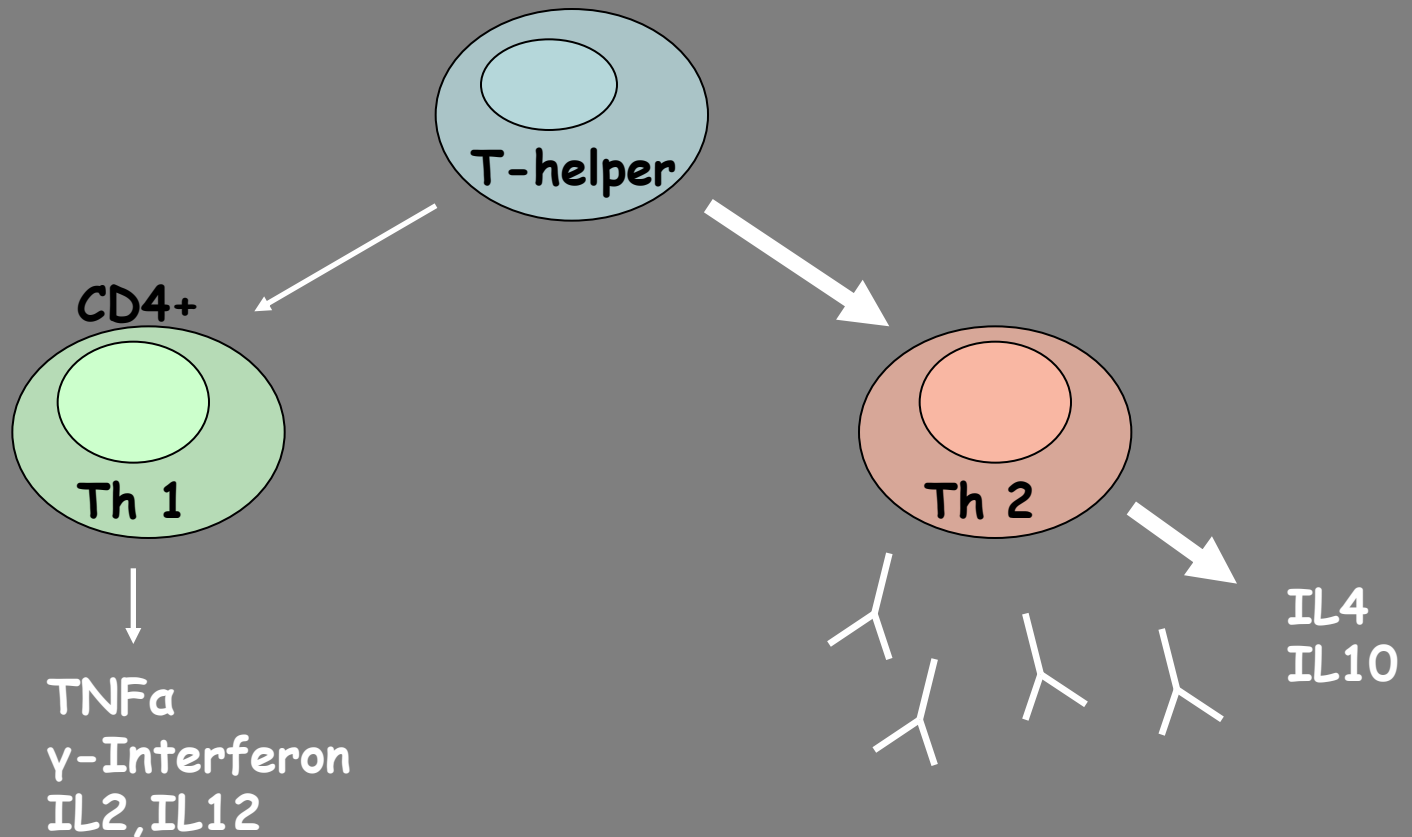


23-06-1998



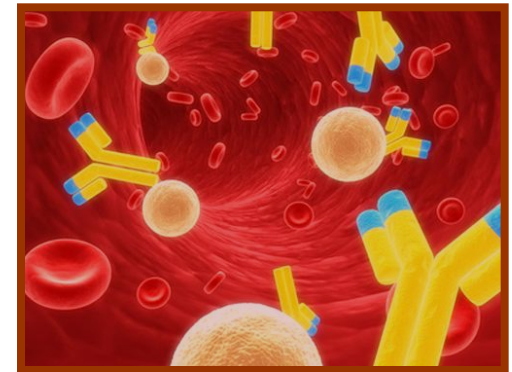
Prof. Dr. **FİLİZ F. BİLGİN YANIK**

# GEBELIKTE IMMÜN YANIT



# OTOİMMÜN HASTALIKLAR

- Organizmanın kendi hücrelerine veya dokularına yönelik anormal immün yanıt sonucunda ortaya çıkan klinik tablolar
- Kadınlarda daha sık
- Üreme çağlarında daha sık



# GEBELİK ve OTOİMMÜN HASTALIKLAR

- Otoimmün hastalıklar gebeliğin seyrini olumsuz etkileyebilir.
- Gebelik otoimmün hastalıkların seyrini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilir.
- Transplental geçen otoantikolar fetus ve yenidoğanda problemlere yol açabilir.
- Postpartum dönemde hormonal faktörler ve/veya maternal dolaşımında kalan fetal hücreler (mikroşimerizm) otoimmün hastalıkların ortaya çıkışını/seyrini etkileyebilir.

# GEBELİKTE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

- Tiroid hastalıkları
- SLE
- Romatoid artrit
- Ankilozan spondilit
- Antifosfolipid sendromu



# GEBELİKTE OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI I

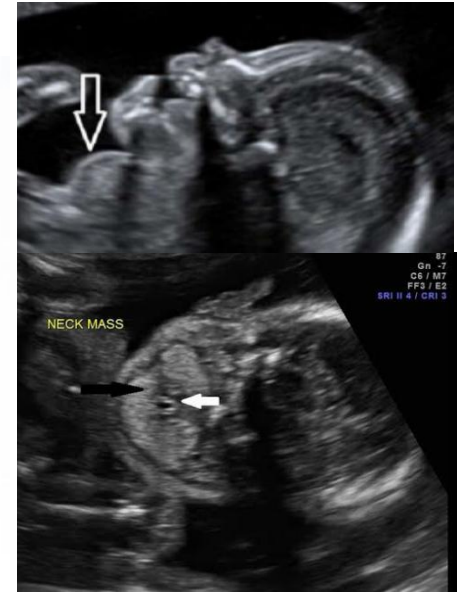
- Gebelikte hipertiroidi: 1-4/1000
- En sık neden: hCG kaynaklı hipertiroidi veya Graves hastalığı
- Gebelikte subklinik hipertiroidi (TSH düşük, sT4 N sınırlarda) fizyolojik olarak kabul edilir.
- Graves hastalığında TSH- reseptörünü uyarıcı antikörler (TRAk - TSI ve TBII) mevcuttur . TSH genellikle çok düşük (<0,01 mU/L), sT4 yüksektir.



# GEBELİKTE OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI II

Graves hastalığında olumsuz gebelik sonuçları:

- Spontan abortus
- Preterm eylem
- SGA
- Ölü doğum
- Preeklampsi
- Kalp yetmezliği
- Fetal/neonatal Graves hastalığı (%1-5): taşikardi, guatr, ileri kemik yaşı, büyüme kısıtlılığı, kraniyosinostoz, kalp yetmezliği, hidrops
- Tedavi: PTU (hepatotoksisite), Metimazol (aplasia cutis,esofagus atrezisi, koanal atrezi), beta-blokerler



# GEBELİKTE OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI III

- Hipotiroidi infertiliteye ve spontan abortusa yol açar. Gebelikte hipotiroidi: 3-5/1000
- En sık neden: İyot eksikliği (guatr) veya Hashimoto tiroiditi (otoimmün tiroidit)
- Subklinik hipotiroidi: **TSH** yüksek ancak **sT4** N: %2-2,5
- **Anti-tiroid peroksidaz (antiTPO) antikorları** varlığı gebelik kayıpları ve preterm doğumlar ile ilişkilendirilmiştir. Hashimoto tiroiditinde %90 oranında antiTPO pozitifdir.



# GEBELİKTE OTOİMMÜN TIROİD HASTALIKLARI IV

Maternal hipotiroidide olumsuz gebelik sonuçları:

- Fetal distres
- Preterm doğum
- SGA
- Gestasyonel HT ve preeklampsi
- Ablasyo plasenta
- Perinatal morbidite ve mortalite
- Sezaryen oranlarında artış
- Postpartum kanama
- Çocukta nöropsikolojik ve kognitif bozukluklar

Hipotiroidi / Ötiroidi-antiTPO(+)-tekrarlayan düşük öyküsü → Tiroksin tedavisi

# SLE I



- 1/1000 gebelik
- Poliklonal B-lenfosit aktivasyonu → nükleer antijenlere ve hücre yüzey antijenlerine karşı Ak (ANA %96/anti DNA %78; antifosfolipid Ak %40)
- Artrit ve cilt bulguları en sık klinik bulgulardır.
- Gebelikte/puerperiumda alevlenmeler olabilir (%35-70) \*\*\*Lupus alevlenmesi ve preeklampsinin ayırt edilmesi güç olabilir. Alevlenme sırasında anti-DNA titresi artar kompleman (C3,C4) konsantrasyonu düşer.
- SLE'de AFL-Ak pozitifliği veya masif proteinüri varlığında Aspirin ve/veya DMAH önerilir.

# SLE II



- SLE, gebelik kaybı, preeklampsi, IUBK, PTD ile ilişkilidir.
- **Anti-Ro (antiSS-A) ve/veya anti-La (antiSS-B)** antikorları (%30/%15) → Neonatal Lupus Eritematozus (NLE) (%2-5): konjenital kalp bloğu (%2), cilt bulguları
- Antenatal dönemde saptanan inkomplet kalp bloğu tedavisinde steroidler etkili olabilir. Neonatal komplet kalp bloğu %20 mortaldir, %66 olguda kalp pili gerekir.

# ROMATOİD ARTRİT

- 1/1000-1/2000 gebelik
- Sinovial eklemler ve diğer organ sistemlerinin tutulumu
- HLA D4 ile ilişkili
- CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu → sitokin ve Ak (RF) salınımı
- Sinovial sıvı ve dolaşımda immün kompleksler
- %15 olguda sekonder Sjögren sendromu (anti-Ro /anti-La)
- Gebelik sırasında hastalığın seyri genellikle iyileşme gösterir (%54-83); doğumu takiben tekrar alevlenebilir.
- Fetus açısından olumsuz sonuçlar nadirdir.

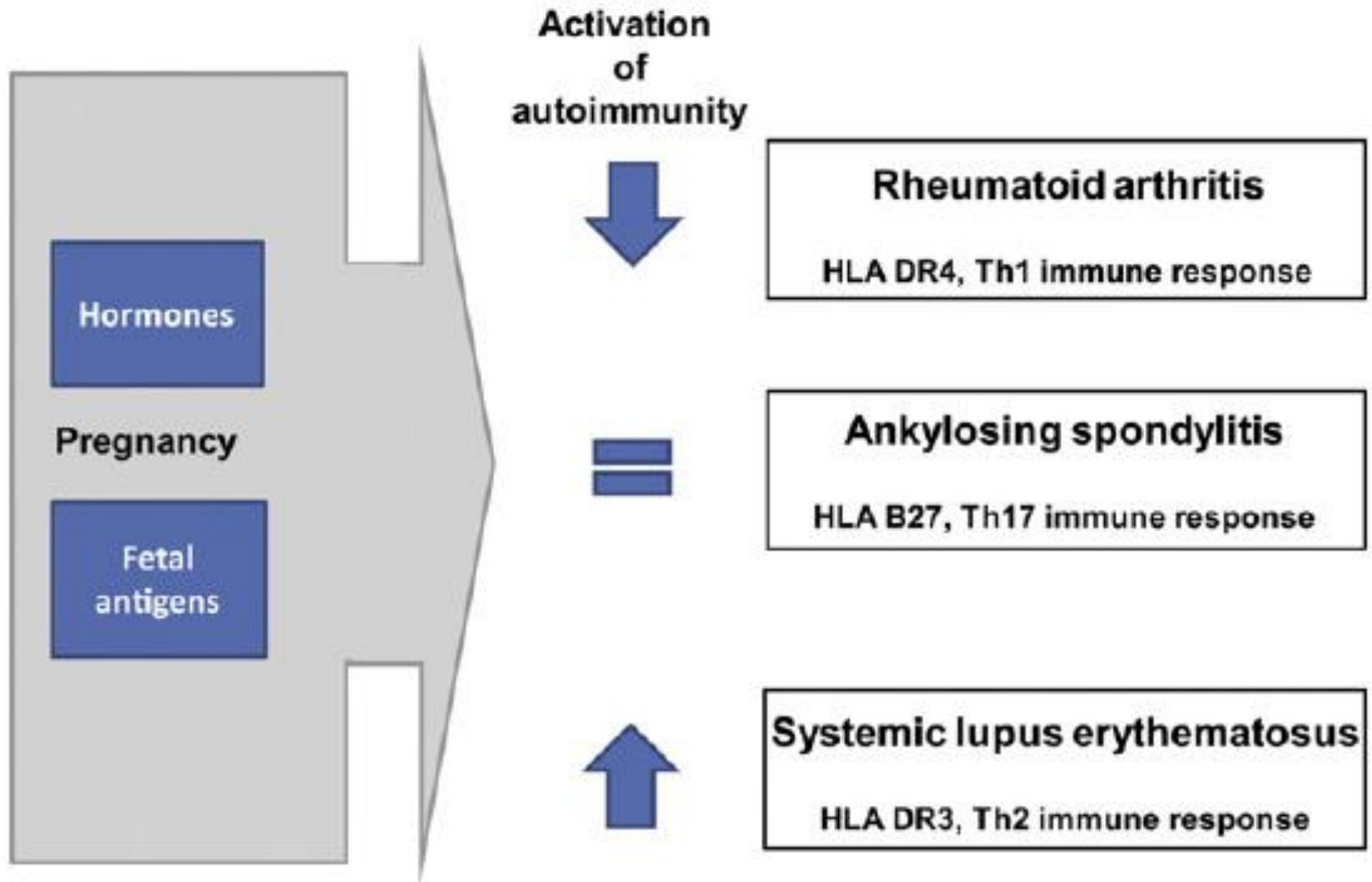


# ANKILOZAN SPONDİLİT

- Öncelikli olarak omurgayı ve sakroiliak eklemi tutan kronik artrit
- HLA B27 ile ilişkili
- Gebelikte klinik bulgular iyileşme gösterebilir, kötüleşebilir, %60'ında değişiklik göstermez
- Gebelik komplikasyonları ile belirgin bir ilişki gösterilememiştir
- Doğum sonrası %50 oranında semptomlarda artış izlenir



# GEBELIKTE OTOİMMÜN HASTALIKLAR





# GEBELİKTE OTOİMMÜN HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

- Antienflamatuar ajanlar: Düşük doz **Aspirin** gebelikte kullanılabilir, **İndometazin** ve diğer NSAİ ajanların uzun süreli kullanımı önerilmez. SLE ve romatoid artritli gebelerde antienflamatuar olarak glukokortikoidler (**prednizolon**) kullanılabilir.
- İmmün-baskılayıcı ajanlar: Gerekli durumlarda **hidroksiklorokin (Plaquenil)**, **siklosporin (Sandimmune)**, **sulfasalazin (Salazopyrin)**, **tacrolimus (Prograf)** düşük dozlarda kullanılabilir.
- Sitotoksik ajanlar: **Siklofosamid** ve **metotreksat** gebelikte kontraendikedir, **azatioprin** daha güvenli kabul edilebilir.
- TNF inhibitörleri: **Infliximab-Remicade/ Adalimumab-Humira/ Etanercept-Enbrel/ Certolizumab-Cimzia**



# OTOİMMÜN HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

McCarthy F, et al; 2013

		In pregnancy	In breast-feeding
Sulfasalazine	The use of sulfasalazine does not appear to increase risk of kernicterus. Used in treatment of RA. Crosses placenta	Category B early pregnancy Category D late pregnancy Yes (with folate supplementation pre-conception and throughout pregnancy)	Yes
TNF inhibitors including: Etanercept (soluble fusion protein), infliximab (chimeric monoclonal antibody) and adalimumab (humanized monoclonal antibody)	Very limited data and uncertainties regarding association with congenital abnormalities specifically the VACTERL association (Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-oesophageal fistula, oesophageal atresia, Renal anomalies, and Limb dysplasia)	Category B	Not recommended (insufficient data)
Aspirin	Crosses placenta but no increase in risk of congenital defects	Category C (high-dose aspirin considered category D in 3rd trimester) Yes	Yes
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Avoid in third trimester due to risk of premature closure of ductus arteriosus (particularly indomethacin and ibuprofen)	Category C Yes	Yes
Glucocorticoids	Increased risk of orofacial clefts. May increase risk of PPRM, IUGR in the fetus and gestational diabetes, pregnancy induced hypertension, osteoporosis and infection in the mother	Category C (Prednisolone Category B) Yes	With caution (can discard breast milk expressed in hours after ingestion of glucocorticoids)

		<b>In pregnancy</b>	<b>In breast-feeding</b>
Cyclosporin	A calcineurin inhibitor. No increase in congenital malformations	Category C Yes	With caution. Small amounts in breast milk
Hydroxychloroquine	Traditionally an anti-malarial, used for preventing flare-ups in SLE. Crosses the placenta, but no adverse effects seen at doses used in these conditions	Category C Yes	Yes, infants exposed to only 2% of maternal dose
Tacrolimus	No increase in congenital malformations	Category C Yes with caution	With caution
Intravenous immunoglobulin	Crosses placenta after 30–32 weeks gestation and transport across placenta increases with increasing gestation	Category C	Not recommended
Azathioprine	AZA is metabolized to 6-MP in vivo. Fetus lacks enzyme to convert to active form Neonatal immunosuppression rare if dose <2 mg/kg and normal maternal white cell count	<u>Category D</u> Benefit appears to outweigh the risks	With caution, minimal amounts in breast milk
Cyclophosphamide	Alkylating agent Fetotoxic Teratogenic	Category D No, stop 3 months before conception	Not recommended
Retinoids	Teratogenic Fetotoxic	Category X No, discontinue at least 2 years prior to conception	Contraindicated
Methotrexate	Folate antagonist Embryotoxic in early pregnancy and causes skeletal abnormalities and cleft palate later in pregnancy	Category X No, discontinue at least 3 months prior to conception	Not recommended
PUVA	Systemic psoralen and ultraviolet A phototherapy	No FDA category Phototherapy alone appears safe Insufficient data regarding PUVA	Insufficient data

# OTOİMMÜN HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

Østensen M, Cetin I; 2015

M. Østensen, I. Cetin / *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 29 (2015) 658–670

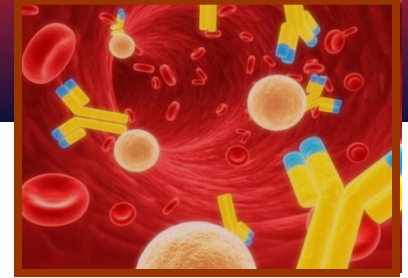
667

**Table 3**

Use of antirheumatic drugs during pregnancy.

Drugs to be discontinued before a planned pregnancy <sup>a</sup>	Drugs to be discontinued during the first trimester <sup>b</sup>	Drugs to be discontinued at the end of the second trimester <sup>c</sup>	Drugs that can be used throughout pregnancy
Methotrexate	Golimumab	Non-selective anti-inflammatory drugs <sup>d</sup>	Hydroxychloroquine, chloroquine
Leflunomide	Ustekinumab	Infliximab	Sulfasalazine
Mycophenolate mofetil	Belimumab	Adalimumab	Azathioprine
Cyclophosphamide		Etanercept	Cyclosporine
Rituximab			Tacrolimus
Abatacept			Prednisone, prednisolone
Tocilizumab			Low dose aspirin
			Paracetamol
			Intravenous immunoglobulin
			Certolizumab

# ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU I (EDİNSEL TROMBOFİLİ)



## ➤ Laboratuvar kriterleri:

AFL-Ak 12 hf ara ile en az iki kez (+)

\*Lupus antikoagulan,

\*Antikardiyolipin Ak (IgG/IgM),

\*Anti- $\beta$ 2 glikoprotein I Ak (IgG/IgM)

## ➤ Klinik kriterler:

DVT/tromboemboli veya olumsuz gebelik sonuçları

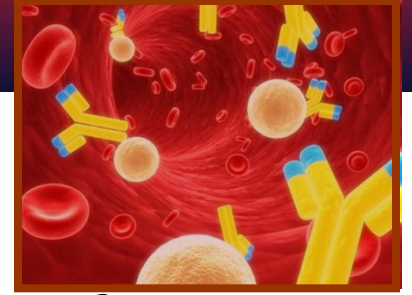
\* $\geq$ 10 hf gebelik kaybı,

\*PE, E veya IUBK'na bağılı  $<$ 34 hf doğum,

\* $\geq$ 3  $<$ 10 hf embriyo kaybı



# ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU II (EDİNSEL TROMBOFİLİ)



## ➤ Antifosfolipid sendromu:

Aspirin+DMAH gebelikte+ pp 6 hafta →  
canlı doğum şansı %70-80

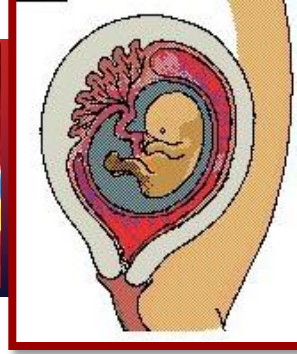
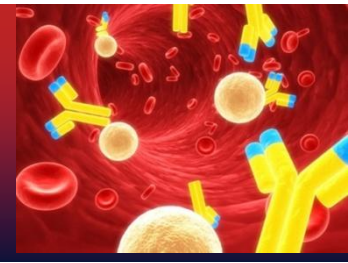
Aspirin (80-100 mg) prekonsepsiyonel,  
DMAH gebelik testi (+) olunca başlanır

## ➤ Yalnız Antifosfolipid Ak (+): Aspirin?





# ÖZET



- Romatizmal hastalıkların seyri gebelikte değişebilir.
- Romatoid artrit gibi daha çok eklem tutulumu ile seyreden, organ tutulumu minimal ve otoantikör aktivitesi düşük hastalıklarda olumsuz gebelik sonuçları daha nadirdir.
- AFL-Ak varlığı abortus, PE, IUBK, fetal ölüm ve PTD riskini arttırır.
- Anti-Ro ve Anti-La Ak konjenital Lupus ve kalp bloğuna yol açabilir.
- Konsepsiyon sırasında hastalığın aktif olması, böbrek tutulumu, AFL-Ak varlığı olumsuz prognoz göstergeleridir.





***SAĞLIKLI GÜZEL GÜNLERE...***